Lane Medical Library

Ueber die Wirkung saurer Stoffwechselprodukte auf den Kreislauf.

✱

INAUGURAL-DISSERTATION

verfaßt und der

HOHEN MEDIZINISCHEN FAKULTÄT

der

BAYERISCHEN JULIUS-MAXIMILIANS-UNIVERSITÄT ZU WÜRZBURG

zur

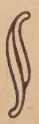
ERLANGUNG DER MEDIZINISCHEN DOKTORWÜRDE

vorgelegt von

Fritz Becker

aus

Grünstadt.



1 9 2 7

Druck von Gebrüder Memminger, Würzburg

Angenommen von der
medizinischen Fakultät der Universität Würzburg
und mit Genehmigung der Fakultät gedruckt.

Referent: Professor Grafe.

Meinem lieben Vater!

Das Gefäßsystem ist das Stromnetz, das die einzelnen Organe des Körpers in stoffliche Beziehung zu einander setzt. Auf dem Blutweg kommen notwendige Stoffe zu den Geweben, Abfallprodukte werden weggeschafft. In tätigen Organen herrscht erhöhter Blutbedarf. Hier sind die Gefäße erweitert und das Stromvolumen vergrößert.

Wie diese Regulierung des Kreislaufes zustande kommt, ist viel untersucht worden. Einfach und einleuchtend erscheint die Theorie, daß gleichzeitig mit dem nervösen Impuls zur Tätigkeit ein Impuls an die betreffenden Organgefäße zur Erweiterung gehe. Am meisten beachtet waren in dieser Richtung die Versuche von Weber, der an Tieren durch elektrische Reizung motorischer Zentren eine plethysmographisch festgestellte Blutverschiebung von den Darmgefäßen nach den Extremitäten-Gefäßen fand, obwohl das Versuchstier mit Curare vergiftet, also jede Bewegung unmöglich war. Beim Menschen war der gleiche Erfolg in Hypnose zu erreichen mit der Suggestion von Bewegungsvorstellungen, ohne daß wirklich Bewegungen ausgeführt wurden. Weber zog daraus den Schluß, daß schon die Bewegungsvorstellung reflektorisch im betreffenden Gefäßgebiet eine Erweiterung auslöse.

Johannson fand bei willkürlicher Muskelarbeit eine höhere Pulsfrequenz, als wenn die Bewegung durch faradischen Strom beim Versuchstier herbeigeführt wurde, glaubt daher ebenfalls, daß die psychische Einstellung zur Bewegung auf den Kreislauf einen Einfluß ausübe im Sinne der Miterregung.

Viel untersucht ist die Frage, ob Stoffwechselprodukte die Gefäßweite beeinflussen. Physiologisch kommen hier vor allem Kohlensäure in Betracht, die in allen Geweben gebildet wird, dann Milchsäure, in geringer Menge Phosphorsäure aus der tätigen Muskulatur; aus den Geweben unter Sauerstoffmangel saure chemische Verbindungen. Die Untersuchungen wurden teilweise ausgedehnt auf alle möglichen anderen Säuren.

Gaskell durchsrömte von der Aorta aus den musc. mylohyoideus des Frosches mit stark verdünnter Milch- und Essigsäure und fand mikroskopisch eine Erweiterung des beobachteten Gefäßes. Zu gleichem Erfolg führte die Durchströmung von Froschpräparaten mit Bestimmung der Durchlaufsgeschwindigkeit nach der Tropfzahl bei geringem Säurezusatz und ebenso das Aufträufeln von Säurelösung auf die mikroskopisch beobachteten Mesenterialgefäße.

Bayliss fand am Froschpräparat bei Durchströmung der hinteren Extremitäten von der Bauchaorta aus Erweiterung der Gefäße durch Milchsäure, doch schienen Warmblütlergefäße auf Milchsäure nicht zu reagieren.

Barcroft konnte bei Durchströmungsversuchen der glandula submaxillaris an der Katze zeigen, daß die Gefäßerweiterung erst später kommt, als der auf Chorda-Reizung erfolgende Speichelfluß, mithin daß ein Impuls auf dem Wege der Chorda nicht die bessere Blutversorgung veranlaßt, sondern daß Produkte aus dem Stoffwechsel diese herbeiführen.

Schwarz und Lemberger durchströmten eine von allen nervösen Verbindungen befreite glandula submaxillaris bei Katzen und Kaninchen. Alle Säuren, die stärker waren als Kohlensäure, ergaben Gefäßerweiterung, schwächere blieben ohne Wirkung.

Tomita beobachtete am Froschlid mikroskopisch eine Gefäßerweiterung, wenn er auf diese Stelle einen Kohlensäurestrom richtete.

Bisher sind die Versuchsergebnisse alle übereinstimmend, es fehlt jedoch nicht an gegensätzlichen Befunden.

Pearce sah am Trendelenburg'schen Froschpräparat bei Durchströmung mit kohlensäuregesättigter Ringerlösung Vasokonstriktion, ebenso bei Durchströmung mit Milchsäure.

Ishikawa fand am Froschpräparat bei schwachen Säurekonzentrationen keine Wirkung, bei stärkeren Gefäßverengerung. Nur zeitweise traten kurzdauernde Erweiterungen auf, die jedoch stets in Verengerung übergingen.

Noch zuletzt gab Heymann an, daß er bei Durchströmung am Froschpräparat auf Säure Kontraktion, keine oder nur selten Erweiterung der Gefäße gefunden habe. Am Präparat jedoch, das mit Ergotoxin vergiftet war, trat Gefäßerweiterung oder doch wenigstens schwächere Kontraktion ein, ebenso an Präparaten nach Nervendegeneration. Am Kaninchenohr führte Kohlensäure in Ringerlösung in ganz schwacher Konzentration Verengerung, in größerer Konzentration Erweiterung herbei.

Diese gegensätzlichen Befunde wurden geklärt durch die Arbeiten von Adler, Atzler und Fleisch. Adler fand bei Durchströmung der Froschlunge bei schwachem Säurezusatz Erweiterung, bei stärkerer Konzentration stets Verengerung, die Gefäßerweiterung jedoch nur am ganz frischen Präparat, das sofort mit sauerstoffgesättigter Ringerlösung durchspült wurde.

Präziser sind die Ergebnisse Atzlers, der die Grenzen der Säureerweiterung feststellte. Die Gefäße befinden sich

nach seiner Ansicht in einer physiologischen Laugenkontraktur. Geht die Wasserstoffzahl PH zurück, so erweitern sich die Gefäße bei einem gewissen Schwellenwert, um schließlich bei einem weiteren Schwellenwert in Verengerung überzugehen. Der Punkt der maximalen Gefäßerweiterung ist identisch mit dem des Quellungsminimums des Eiweißes. Atzler glaubt daher die Veränderungen der Gefäßweite auf Quellungszustände zurückführen zu müssen. Genau die gleichen Versuche machte Herbst mit Verwendung speziell von Kohlensäure. Die Resultate waren die gleichen.

Fleisch hat die Untersuchungen noch weiter verfolgt, teils am Froschpräparat, teils auch am Warmblütler. Auch er fand eine Zone der Wasserstoffionenkonzentration, innerhalb derer eine Erweiterung der Blutgefäße eintritt und zwar eine Erweiterung, die mit dem Ansteigen der Säurekonzentration vollkommen parallel läuft und die mit dem Abbau der Säurekonzentration stufenweise wieder zurückgeht. Jenseits dieser Zone, sowohl bei einer Verschiebung nach der sauren wie der alkalischen Seite tritt Gefäßverengerung ein. Fleisch wies ferner auf die Wichtigkeit der Pufferung der Durchströmungsflüssigkeit hin. Eine schwach gepufferte Lösung nimmt auf dem Wege durch den Tierkörper Säure auf, die nicht gebunden werden kann und daher eine starke Wirkung auf die Gefäße ausübt. Wird nun der Durchströmungsflüssigkeit noch weiter Säure hinzugefügt, so tritt teils, da eine starke Erweiterung schon eingesetzt hat, kein wesentlicher Erfolg oder gar bei Überschreitung der Schwellengrenze eine Verengerung ein. Fleisch zeigte ferner, daß die erweiterten Gefäße auf nervöse Reize gut ansprechbar sind, bei einer Unterbrechung der Atmung trat z. B. stets prompte Gefäßverengerung auf.

Hier ist auch ein Befund von Bier zu erwähnen. Bier fand an einem Arm, der im Schultergelenk exartikuliert werden sollte und der schließlich nur noch mittels Art. u. Ven. brachialis mit dem Körper in Verbindung stand, nach längerer Abklemmung und dann Freigabe der Arterie eine gewaltige Hyperämie im Arm. Diese trat auch ein, wenn die Gefäße durchtrennt und die Stümpfe durch eine Glaskanüle in Verbindung gesetzt wurden, jeder nervöse Einfluß vom Körper her ausgeschaltet war.

Bei den mitgeteilten, sich widersprechenden Befunden war eine Neubearbeitung der Frage wünschenswert. Eine Klärung war nur zu erwarten bei Anwendung einer neuen Methode, die den bisherigen überlegen ist. Eine solche Methode hat Ganter angegeben.

Versuchsanordnung.

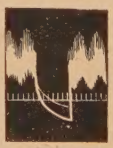
Als Versuchstiere wurden Hunde und Katzen verwendet, die mit Urethan narkotisiert waren. Die Bauchhöhle wird eröffnet, die großen Gefäße aufgesucht und freigelegt. In die rechte Arteria iliaca wird eine Kanüle eingebunden, die zu einem Blutdruckschreiber nach v. Frey führt. Das Registriersystem ist in der üblichen Weise mit Magnesiumsulfat gefüllt.

Wird nun oberhalb der Teilungsstelle der beiden Arteriae iliacae um die Aorta eine Fadenschlinge gelegt und rasch zugezogen, so ist das System unterhalb der Kompressionsstelle vom Blutzufluß abgesperrt. Das Blut im System fließt ab, im wesentlichen durch die linke Iliaca, der Druck im System sinkt, was der Blutdruckschreiber von der rechten Iliaca aus anzeigt. Nehmen wir an, die Zweige der linken Iliaca seien stark verengt, so wird das Blut im abgesperrten System nur langsam abfließen können, der Blutdruck wird langsam abfallen und der Schreiber wird auf der berußten Trommel einen sehr schrägen Kurvenabfall anzeigen. Ist das Gefäß weit, so stürzt der Blutdruck sehr schnell, der Kurvenabfall auf dem berußten Papier wird sehr steil sein.

Die Steilheit der Kurve einfach abzuschätzen ist sehr schwer. Ganter versah deshalb den Schreibhebel mit zwei senkrecht übereinander stehenden Spitzen. Durch eine Jaquetsche Uhr wird auf einer Horizontalen, die unterhalb der Blutdruckkurve verläuft, die Zeit in Sekunden aufgeschrieben. Bei einem durch die Aortenkompression hervorgerufenen Kurven-

Abbildung 1.

Normale Kurve.



abfall schneiden die Schreibspitzen die Horizontale, und zwar nacheinander, so daß bei raschem und steilem Abfall die Schnittpunkte nahe, bei langsamem und schrägem Abfall die Schnittpunkte weiter auseinander liegen. Die Strecke zwischen den Schnittpunkten I und II wird in Sekunden abgelesen und kann dann mit dem Abstand der Schnittpunkte in anderen Kompressionsversuchen verglichen werden. Der Abstand der Schreibspitzen am Hebel bleibt ja immer gleich, auf der Horizontalen wird eben der Abfall um eine immer gleiche Strecke (Abstand der Schreibspitzen) in seiner Geschwindigkeit durch die Lage der Schnittpunkte bestimmt. Ein Blick auf Abbildung I macht alles leicht verständlich.

Es stand damit eine Methode zur Verfügung, die an Zweckmäßigkeit alle bisherigen übertrifft. Die Versuche mit Durchströmung von Flüssigkeiten sowohl beim Frosch wie beim Säugetier haben den Nachteil, daß ein Gefäßgebiet vom allgemeinen Kreislauf isoliert werden und mit körperfremder Flüssigkeit durchspült werden muß. Die Kapillarmikroskopie ist sehr umständlich und gestattet wohl kaum feinere Ausschläge zu messen. Die Plethysmographie ist in ihren Resultaten zu unsicher, sie zeigt nicht die Blutvermehrung im arteriellen oder venösen System, sondern den Gesamtblutgehalt eines Organs an. Und daß der Blutgehalt im arteriellen System sich immer in gleicher Richtung verschiebt, wie im venösen, ist unwahrscheinlich. Die Stromuhr nach Ludwig, Hürthle u. a. bedeutet einen großen Eingriff, die Ablesung ist umständlich. Die Methode Ganters dagegen läßt den Kreislauf im ganzen ungestört; das zu bestimmende Gefäß-System wird vom körpereigenen Blut durchströmt. Nervensystem, Herz, Atmung sind ungeschädigt, der Eingriff relativ gering. Die Ablesung der Resultate ist sehr bequem, die Bestimmung der Gefäßweite nimmt nur wenige Sekunden in Anspruch und kann beliebig oft vorgenommen werden. Und noch ein sehr großer Vorteil: die gleiche Kurve zeigt Pulsfrequenz, Blutdruck und Gefäßweite.

Um nun die Einwirkung von Säure auf den Kreislauf zu studieren, wurde dem Blut nicht von außen Säure zugeführt, sondern wir ließen das Tier die Säure selbst produzieren. Es wurde ein größeres Gefäßgebiet vorübergehend abgesperrt und unter Asphyxie gesetzt. Unter Sauerstoffmangel nimmt die Säurekonzentration im Blut stark zu. Eine quantitative Säurebestimmung war nach dieser Anordnung allerdings nicht möglich. Man kann aber aus der Dauer der Blutsperre auf die Größe der Säuerung schließen. Ein anderer Weg, Säure zu erzeugen und dem Kreislauf zuzuführen, ist folgender: Durch faradische Reizung eines motorischen Nerven werden die entsprechenden Muskeln in Tetanus gesetzt. Fletscher, Embden und seine Mitarbeiter, endlich Meyerhof haben den Chemismus der tätigen Muskulatur näher erforscht. Nach ihrer Ansicht ist die Kontraktion durch das Entstehen von Milchsäure bedingt, die sich auf den nervösen Reiz aus einer Kohlehydratphosphorsäureverbindung, dem Lactacidogen, durch Spaltung in Milch- und Phosphorsäure bildet. Ein Teil der entstandenen Säure wird durch den Blutstrom ausgespült. In der Ruhezeit setzen dann Oxydationsvorgänge ein, die Milchsäure zu Kohlensäure und Wasser verbrennen und erneut Säure dem Kreislauf zuführen. Ein großer Teil der Milchsäure wird zurücksyntheti-

siert zu Lactacidogen und steht für neue Kontraktionen zur Verfügung. Die Muskelbewegung liefert also große Mengen von Säure in den Kreislauf.

In unseren Versuchen war der Nervus ischiadicus gewählt, weil er eine relativ mächtige Muskulatur versorgt. Eine Durchschneidung war notwendig, um nicht Nervenreize zentralwärts gelangen zu lassen. In den Versuchen war deshalb teilweise eine Änderung des Systems notwendig, deren an entsprechender Stelle Erwähnung getan wird.

Versuchsgruppe I.

Als erste wurde die Frage gestellt, wie sich die Gefäße auf eine in ihnen selbst sich bildende Säure einstellen. Abb. II zeigt einen solchen Versuch. Vorausgeschickt wurde eine Gefäßweitebestimmung, sie ergibt den Wert von 3½—4 sec.

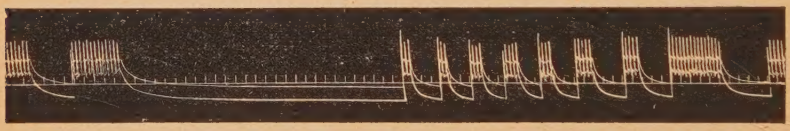


Abb. 2.

Durch eine längere Kompression wurde im linken Bein eine Asphyxie erzeugt; es mußten sich hier saure Produkte anhäufen. Nach Aufhebung der Kompression wurde sofort eine Gefäßweitebestimmung angeschlossen, diese ergab einen Wert von 1 sec. Die Iliaca und ihre Äste hatten sich also prompt erweitert. Mit zunehmender Dauer der Durchströmung durch das von der Aorta wieder zuströmende normale Blut kehren die Gefäße langsam zur früheren Weite zurück. Folgende Versuche mit verschieden bemessener Dauer der Asphyxiekompression zeigten, daß die Erholung umso langsamer vonstatten geht, je länger komprimiert war. Offenbar nimmt die Säurebildung und Anhäufung mit der Dauer der Kompression zu. Erst wenn die normale Säurespannung erreicht ist, ist auch der Gefäßquerschnitt derselbe wie vorher. Die Versuche lassen sich beliebig oft wiederholen mit stets dem gleichen Erfolg. Die Asphyxiekompression muß nur eine gewisse Zeit anhalten, damit die Säurekonzentration über einen Schwellenwert hinauskommt. Zu einem Erfolg in dieser Richtung waren bei einem Tier 20 sec. notwendig. Bei diesen Zeitverhältnissen fällt das Bedenken weg, daß die Kompressionen zur Gefäßweitebestimmung, die nur ein paar Sekunden in Anspruch nehmen, an sich einen Einfluß auf die Gefäßweite und damit auf den Kurvenver-

lauf hätten. Der Schwellenwert der Säurekonzentration wird hiebei nie überschritten werden.

Analoge Versuche wurden mit Säurebildung durch Kontraktion größerer Muskelgebiete angestellt. Der linke Nervus ischiadicus wurde freigelegt und durchschnitten, der periphere Stumpf faradisch gereizt und die entsprechende Muskulatur eine bestimmte Zeit in Tetanus gehalten. Genau wie bei den Asphyxieversuchen stellte sich prompt eine Gefäßerweiterung ein, die ebenso langsam wie bei den vorigen Versuchen zurückging. Es frägt sich, ob es sich also um gleichartige Vorgänge handelt: Säurebildung, die lokal angreifend zur Gefäßerweiterung führt oder Folge einer Reizung der im Ischiadicus verlaufenden Vasodilatatoren. Die Gleichartigkeit der Kurve, mit der durch Asphyxie gewonnenen, das Auftreten von Säure in beiden Fällen spricht für die erstere Ansicht.

Versuchsgruppe II.

Wenn beim Asphyxieversuch oder bei Muskeltätigkeit sich ein großes Gefäßgebiet erweitert, dann müßte der Blutdruck absinken. Das ist nicht der Fall, da Kompensationsvorgänge einsetzen. Eine einfache Überlegung ergibt, daß eine Regulierung des Gesamtkreislaufs nur von einer übergeordneten Zentralstelle, die den ganzen Kreislauf beherrscht, erfolgen kann. Es folgten daher Versuche, um klarzulegen, wie die Regulation des Blutdruckes unter diesen Umständen zustande kommt. Wie in Versuchsgruppe I wurde das Registriersystem an der rechten Iliaca vorbereitet. Dann folgten die Maßnahmen um eine Asphyxie im Gehirn herbeizuführen. Vor allem mußte der Zustrom durch die Arteriae vertebrales ausgeschaltet werden, damit nach Kompression der Karotiden eine absolute Absperrung vom Kreislauf sichergestellt war. Es wurden Trachea und Oesophagus freigelegt und zur Seite geschoben, dann die Muskulatur an der Halswirbelsäule präpariert, schließlich zur Kompression der Vertebrales dünne Holzstäbchen zwischen die processus transversi geschoben. Im Moment der Unterbrechung des Blutstromes in den Vertebrales trat zuweilen eine Steigerung der Atmung ein, die jedoch nur kurz dauerte und daher nicht störend wirkte. Nach Kompression der Karotiden mußten sich also saure Produkte direkt im Zentralorgan anhäufen.

Abb. 3 zeigt einen solchen Versuch. Die Gefäßweite beträgt zu Beginn 3 Sekunden. Auf die Abklemmung der Karotiden hin erfolgt sofort eine Blutdrucksteigerung im Gesamtkreislauf. Die folgende Gefäßweitebestimmung zeigt, daß die

Iliaca sich stark verengt hat. Wie die Kurve ergibt, bleibt die Verengerung bestehen bis die Karotidenkompression aufgehoben und der Säureüberschuß aus den Karotiden ausgespült ist. Die Gefäßweite nimmt rasch zu und kehrt nach wenigen Sekunden zu ihrem Anfangswert zurück. Die Pulsfrequenz hat sich im ganzen Versuch kaum geändert. Der Blutdruck fällt mit der einsetzenden Gefäßerweiterung wieder rasch ab. Der

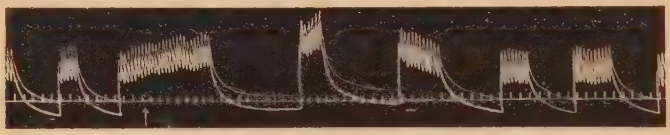


Abb. 3. Bei ↑ Abklemmung der Karotiden, Freigabe bei —

Mechanismus der Gefäßverergerung ist so zu deuten, daß durch die Säureanhäufung im Gehirn eine Reizung des Vasomotorenzentrums eintritt, die die beobachtete Gefäßverengerung bewirkt. Die Arterialisierung des Blutes im übrigen Kreislauf ist dabei ungestört, eine direkte Einwirkung von Säure auf die peripheren Gefäße ist ausgeschlossen. Wir haben das Bild einer Reizung des Vasomotorenzentrums in reiner Form. Daß die übrigen Zentren im Gehirn mehr oder minder ebenfalls gereizt werden, ist anzunehmen, zum mindesten wurde bei der Kompression der Karotiden eine erhebliche Zunahme der Atmung beobachtet.

Ganz besonders hervorzuheben ist die außerordentlich rasche Reaktion auf die Reizung des Gefäßzentrums. Fast momentan mit der Kompression der Karotiden steigt der Blutdruck und rasch sind die Gefäße verengt. Ebenso rasch kehren nach Freigabe der Karotiden Blutdruck und Gefäßweite zur Normalen zurück.

Manchmal verlief Versuch II etwas anders. Ein Beispiel zeigt Abbildung 4. Im Beginn nach der Kompression der Karotiden geht der Blutdruck in die Höhe, die Gefäße verengern sich. Nach einer gewissen Zeit sinkt der Blutdruck, obgleich die Gefäße eng bleiben, während der Puls sich stark verlangsamt hat. Die Atmung war dabei völlig intakt, das Blut sah durchaus nicht zyanotisch aus. Im allgemeinen Kreislauf

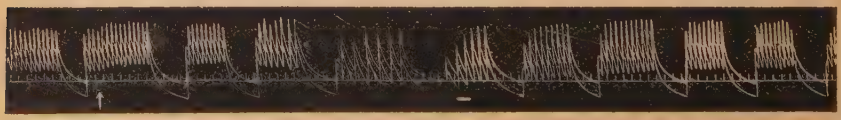


Abb. 4. Bei ↑ Abklemmung der Karotiden, bei — Freigabe

konnte sich also keine Asphyxie bemerkbar machen. Daraus ist zu schließen, daß eine zentrale Reizung, eine Reizung des Vaguszentrums vorlag, das anscheinend in gleicher Weise, wie die übrigen Zentren, auf die Gehirnasphyxie reagiert.

Eine zweite Abweichung vom Normalversuch II zeigte sich dann, wenn die Absperrung der Karotis längere Zeit belassen wurde und unter der zunehmenden Gehirnasphyxie die Atmung litt. Damit mußte die Kohlensäureabgabe in der Lunge herabgesetzt sein und die H-Ionen-Konzentration im Blut ansteigen. Es ist anzunehmen, daß das Gefäßzentrum hiebei geschädigt wird und daß die Impulse zur Kontraktion der Gefäße vom Zentralorgan aus nachlassen. Jetzt ist die Wirkung der erhöhten Säurekonzentration in der Peripherie unbehindert, es kommt zu einer lokalen Gefäßreaktion im Sinne einer Erweiterung, wie diese aus Versuch 1 bekannt ist.

Der letztangeführte Versuch leitet über zu einer weiteren Versuchsgruppe. Was geschieht, wenn nicht eine lokale Säuerung, wie in Gruppe I und II, sondern im ganzen Organismus eine Säuerung herbeigeführt wird?

Versuchsgruppe III.

Der einfachste Weg im ganzen Kreislauf, eine Erhöhung der H-Ionen-Konzentration herbeizuführen, ist, die physiologische Säureabgabe in der Lunge unmöglich zu machen. Das geschieht durch Kompression der Trachea. Siehe Abb. 5. Die Gefäßweite beträgt zu Beginn des Versuches 2 Sekunden.

Abb. 5. Bei ↑ Abklemmung der Trachea, bei ↓ Freigabe.

Dann wird mit einer Klemme die freigelegte Trachea vollkommen verschlossen. Das Tier reagiert alsbald mit stärkeren Atembewegungen, die Gefäße sind bei sofortiger Bestimmung verengt. Die Verengerung nimmt mit der Dauer der Asphyxie zu. Der Blutdruck steigt etwas an, um bald zu sinken, während die Herzfrequenz geringer geworden ist. Nach Öffnung der Klemme kommen sofort tiefe Atemzüge und schon zeigt die Gefäßweitebestimmung, daß die Verengerung im Zurückgehen begriffen ist. Bei weiterer Beobachtung geht die Erweiterung sogar über den Anfangswert hinaus, um dann erst zur Norm zurückzukehren. Die Kurve bringt viel Interessantes: Die Gefäßverengerung und die Blutdrucksteigerung nach Kompres-

sion der Trachea setzen nicht so momentan ein, wie in Versuchsgruppe II bei Abklemmung der Karotis. Dem Tier steht ja noch die Luft im schädlichen Raum und das übrige Blut des Körpers zur Verfügung. Aber doch kommt die Erscheinung rasch genug, um zu zeigen, wie empfindlich das Gefäßzentrum ist. Im Verlauf des Versuchs sinkt Blutdruck und Pulsfrequenz bei engen Gefäßen, ein Zeichen der Vaguserregung. Nach Öffnung der Kompression und verstärkter Atemtätigkeit muß der Reiz auf die Zentren bald schwinden, die Verengerung zurückgehen. Sie schießt jedoch über das Ziel hinaus, anders als in Versuchsgruppe II. Es liegt nahe, diese Erweiterung auf einen peripheren Mechanismus zurückzuführen, entsprechend den Erfahrungen aus Gruppe I, zumal diese Erweiterung in charakteristischer Weise ganz allmählich und langsam zur Norm zurückgeht. Wir haben hier also 2 Reaktionen, die zentrale und die periphere zu einem Gesamtbild vereinigt. Die zentrale ist kenntlich durch ihr rasches Einsetzen; eine periphere Reaktion würde viel längere Zeit brauchen, — wie Versuch I zeigt, über 20 Sekunden; dann erst kann eine periphere Reaktion erfolgen, die sich mit dem zentralen Impuls zur Verengerung in ein Gleichgewicht setzen muß. Bei der ausgesprochenen Empfindlichkeit des Gefäßzentrums überwiegt die Verengerung, sie wird jedoch nicht so hochgradig sein, wie bei reiner zerebraler Reizung. Nach Freigabe der Atmung klingt die Gehirnasphyxie sehr rasch ab, der Impuls zur Verengerung geht rasch zurück und jetzt erst wird die periphere Reaktion deutlich, bestehend in einer Gefäßerweiterung. In langsamer Weise klingt diese ab und die Maße sind die gleichen wie früher.

Daß diese letztere Gefäßerweiterung peripheren Ursprungs, nicht etwa auf Vaguserregung zurückzuführen ist, geht aus später beschriebenen Versuchen mit Atropin und Gynergen hervor. Die lokale Reaktion tritt auch nach Ausschaltung des autonomen Nervensystems hervor, wenn also die Gefäße für zentrale Reize vollkommen unerreichbar sind.

Versuchsgruppe IV.

Es mußte nach all diesen Ergebnissen interessieren, ob alle Gefäßgebiete, nicht bloß die der Skelettmuskeln in der beschriebenen Weise reagieren. Es wurden daher genau die gleichen Versuche auf die Nierengefäße, ferner auf die Art. mesenterica inf., schließlich die Art. coeliaca ausgedehnt.

Sie zeigten alle die gleichen Resultate: lokaler Säurereiz bewirkte lokale Gefäßerweiterung, Erregung des Gefäßzentrums Verengerung.

Ergebnisse:

Versuchsgruppe I zeigt: Auf Erhöhung der Säurekonzentration in den peripheren Gefäßen durch Asphyxie oder Muskelarbeit tritt eine Erweiterung ein, die mit dem Anstieg des Säurespiegels parallel geht und stets mit der Ausspülung der vermehrten Säure reversibel ist.

Im gleichen Sinne sprechen die oben angeführten Versuche von Fleisch mit der Durchströmung von Froschpräparaten und Warmblütlern, wo ebenfalls innerhalb einer gewissen Schwellengrenze parallel mit der Erhöhung bzw. Erniedrigung der Säurekonzentration Erweiterung bzw. Verengerung der Gefäße eintrat.

Durch Adler, Atzler und Fleisch wurden die widersprechenden Befunde geklärt, die Heymann u. a. erheben konnten. Die Säureerweiterung blieb nach ihrer Ansicht immer dann aus, wenn die Gefäße durch zu langen Sauerstoffmangel oder zu hohe Säurekonzentration geschädigt waren, ferner rief nach ihrem Befund Erhöhung der Säurekonzentration über bestimmte Werte stets Kontraktion hervor. Fleisch und Atzler ferner zeigten, von welcher Wichtigkeit die Pufferung der Durchströmungsflüssigkeit ist. Eine schwach gepufferte Lösung nimmt bei ihrem Durchfluß Säure aus den Geweben auf und ruft eine Gefäßerweiterung hervor. Weiteres Hinzufügen von Säure zur Durchströmungsflüssigkeit hat dann entweder nur ganz geringen Erweiterungserfolg oder bei Überschreitung der Schwellengrenze tritt sogar eine Säurekontraktion ein.

Zur Frage der Mitinnervation: Sowohl Weber als auch Johannson haben ihre Ergebnisse durch Plethysmographie gewonnen, über deren Unzuverlässigkeit schon andere Autoren geschrieben haben (Ganter). Außerdem ist zu bedenken, daß die Mitinnervation ja nur für Bewegungsvorgänge oder Organarbeit in Betracht kommt, also eine Gefäßerweiterung auf Asphyxie oder die Hyperämie wie in den Versuchen von Bier, die Hyperämie in Entzündungsgebieten keineswegs erklären kann. Ich könnte mir vorstellen, daß genau wie auf Affekte z. B. Schreck, Scham Umstellungen im Gefäßsystem stattfinden, solche auf Bewegungsvorstellungen auftreten, aber sie werden in der Kreislaufphysiologie kaum die Regel bilden.

Interessant ist das Studium der Frage nach dem Angriffspunkt der Säureerweiterung.

Gaskell spricht von einer erschlaffenden Wirkung der Säure auf die glatte Muskulatur. Ishikawa glaubt an einen Alkali-Tonus der Gefäßmuskulatur, der durch Säurevermehrung und teilweise Neutralisierung des Alkali zur Erschlaffung kommt.

Heymann zieht nervöse Elemente zum Teil in den Kreis seiner Theorie. Durch Säurewirkung auf die Vasokonstriktoren im Sinne einer Erregung käme zunächst eine Gefäßverengerung, bei steigender Konzentration durch Konstriktorenlähmung eine Erweiterung der Gefäße zustande. Weitere Säurevermehrung endlich reize die Gefäßmuskulatur direkt zur Kontraktion.

Full nimmt auf Grund von Versuchen an Gefäßstreifen eine spezifische Kohlensäurewirkung auf die nervösen Elemente im Sinne einer „Narkose" an.

Fleisch dagegen lehnt jede „Narkose" oder „Lähmung" entschieden ab. Davon könne keine Rede sein, wenn die Gefäße auf feinste Reize prompt reagieren. Fleisch läßt es unentschieden, den Angriffspunkt in der glatten Muskulatur oder in einem eigenen nervösen System zu suchen. Die letztere Ansicht liegt ihm näher. Die Gründe sind die Feinheit der Reaktion auf Säure, ferner die Tatsache, daß nur sorgfältig und schonend präparierte Gefäße ansprechen, weiter, daß das Konzentrationsoptimum der Säure in gleicher Höhe liegt, wie es Winterstein für die Reizung des Atemzentrums angibt. Nur ein nervöser Mechanismus könne eine genaue Dosierung und Regulierung der Gefäßerweiterung, auch in den zuführenden Arterien bewirken. Dieser Mechanismus müßte von Gehirn und Rückenmark jedoch vollständig unabhängig sein, denn Fleisch fand auch nach Durchschneidung der Nerven die gleichen Resultate.

Heß fordert ebenfalls ein nervöses System. Eine wirksame Durchblutung könne nur zustande kommen, wenn zentralwärts die Stammarterien schon sich erweitern, um die Bahn bis zum asphyktischen Gebiet frei zu machen. Um die Zusammenarbeit einer Gefäßbahn zu ermöglichen, sei ein nervöses System unbedingt erforderlich und zwar eine spezifische Gefäßsensibilität, die alle möglichen Reize aufnimmt und auch Verbindung zu den Vasomotorenzentren besitzt.

Einen Reflexbogen vom Gefäßinnern zum Rückenmark, weiter zur Gefäßmuskulatur nimmt Tschuewsky an nach Versuchen mit der Hürthle'schen Stromuhr. Nach kurzdauernder Anämie in der Arteria cruralis fand er eine Beschleunigung des Blutstroms ums Doppelte, die nach Durchschneidung des

Nerven nicht mehr auftrat. Im letzteren Falle waren die Gefäße allerdings schon vor dem Anämieversuch stark erweitert, so daß der Befund nicht eindeutig erscheint.

Wir haben in späteren Versuchen über die Frage Beobachtungen gesammelt, ob ein nervöser oder muskulärer Angriffspunkt besteht. Gelang es durch pharmakologische Mittel, Vagus und Sympathicus auszuschalten und reagierten die Gefäße noch in gleicher Weise, so mußte die Regulierung der Gefäßweite auf lokalen Säurereiz in der Muskulatur liegen. Diese Mittel sind Atropin für den Vagus, Gynergen für den Sympathikus.

Rothlin zeigte, daß Sekalepräparate (in reiner Form jetzt als Gynergen), sowohl die erregenden als auch hemmenden Fasern des Sympathikus zu lähmen imstande sind. Früher schon hatten Amsler, Kolm, Pick festgestellt, daß Sekale am Froschherzen die Adrenalinwirkung aufheben könne, Rothlin wies nach, daß Ergotamin die Adrenalinwirkung am Gefäßstreifen aufhebt, ebenso an den Gefäßen am lebenden Tier bei Durchströmungsversuchen.

Ganter zeigte einmal, daß auf Lähmung des Sympathikus mit Gynergen die Vagusfunktionen deutlicher hervortreten entsprechend dem Antagonismus Vagus: Sympathikus, ferner daß die Gefäße für Sympathikusreize nicht mehr erreichbar sind. Bei Tracheakompression trat sonst (siehe Versuchsgruppe III) eine prompte Gefäßverengerung auf, nach Gynergen blieb sie aus, ja im Gegenteil, es kam zu einer Gefäßerweiterung, die auch nach Atropingaben vorhanden, als periphere lokale Reaktion angesehen werden muß. Nach den Adrenalinversuchen muß die Gynergenwirkung an den Endapparaten des Sympathikus angreifen. Dale und Spiro fanden, daß Sekalepräparate vor und nach Zerstörung von Gehirn und Medulla die gleiche Wirkung hatten. Gynergen ist also „das Atropin des Sympathikus".

Ein Versuchstier war mit Atropin und Gynergen vorbehandelt. Die Gynergenwirkung war durch längere Tracheakompression geprüft. Es trat an der Iliaca keine Gefäßverengerung ein, vielmehr als periphere Reaktion die erwartete Erweiterung. Wurde, wie in Versuchsgruppe I, eine Asphyxie in der linken Iliaka hervorgerufen, so trat genau wie bei I prompt eine Gefäßerweiterung ein, die durch Öffnung der Aaortenkompression in charakteristischer Weise langsam zum Zurückgehen gebracht werden konnte.

Damit ist der Beweis erbracht, daß die lokale Gefäßreaktion auf Säure eine muskuläre ist. Im gleichen Sinne sprechen

Untersuchungen von Walther Schmitt über die Kreislaufverhältnisse an der Placenta. Bei Durchströmungsversuchen führte Erhöhung der Wasserstoffionenkonzentration zu einer Erweiterung der Placentagefäße, Verminderung zu Gefäßkontraktion. Der springende Punkt ist, daß weder in Placenta, noch auch im Nabelstrang mit modernen histologischen Methoden irgendwelche nervöse Elemente festzustellen waren, daß also die Versorgung des Foetus rein muskulär durch die Gefäße der Placenta sichergestellt ist.

Die Dyspnoe macht sich, wie eine einfache Überlegung ergibt, wahrscheinlich erst in den Kapillaren geltend, wo der Stoffaustausch mit den Geweben erfolgt. Die Kapillaren werden direkt durch die Säureanhäufung beeinflußt, nicht so die größeren Arterien. Jedoch sind deren Gefäßwandungen durch die kapillären vasa vasorum versorgt. Bei ungenügendem Zufluß stellt sich hier eine Dyspnoe ein, die ihre Einwirkung auf die glatte Muskulatur der größeren Arterien ausübt. Damit ist die theoretische Forderung von Heß erfüllt, nach der ein Gefäßgebiet nur dann genügend Zufluß erhalten kann, wenn schon die Stromerweiterung bei den größeren Arterien einsetzt. Es bedarf jedoch dazu keines nervösen Systems.

Ob es sich dabei um Quellungszustände der Eiweißsubstanzen handelt, wie Atzler annimmt, darüber bedarf es noch eingehender Untersuchungen.

Versuchsgruppe II zeigt, wie Vermehrung der Säurekonzentration auf das Gehirn, das Gefäßzentrum einwirkt. Die Karotisabklemmung führt zu einer Blutdrucksteigerung infolge Gefäßkontraktion und zwar wie Gruppe IV lehrt, Kontraktion des ganzen Gefäßsystems.

Diese Einwirkung auf das Vasomotorenzentrum ist in der Literatur viel behandelt. Die Blutdrucksteigerung bei der Arbeit ist aus jeder Herzfunktionsprüfung geläufig, Moritz hat die Blutdruckkurve während der Arbeit näher untersucht; Hensen behandelt eingehend die Wirkung der Dyspnoe und zeigt, daß die Blutdrucksteigerung auf die Kontraktion der kleinen Gefäße zurückzuführen ist. Nach seiner Ansicht ist die dyspnoische Blutdrucksteigerung als Selbsthilfe des Organismus zu betrachten, um vor allem die Versorgung von Gehirn und Herz sicherzustellen. Hierher gehört auch die Hochdruckstauung Sahlis: Auch bei Minderleistung des Herzens kann der arterielle Druck hoch sein, wenn die arteriellen Widerstände infolge Gefäßkontraktion hoch sind: die Ursache der peripheren Widerstandserhöhung ist hiebei die Reizung des Vasomotorenzentrums durch Sauerstoffmangel bezw. Säureanreicherung.

Daß der Angriffspunkt der Säure wirklich das Vasomotorenzentrum selbst ist, daß nicht irgendwelche Reflexmechanismen im Spiele sind, geht aus den schon angeführten und späteren Versuchen hervor: Vor allem charakteristisch ist die fast momentane Reaktion des Gefäßzentrums, während der periphere Mechanismus längere Zeit, in einem Versuch über 20 Sekunden braucht, um die ersten Veränderungen zu zeigen. Interessant ist unter diesem Gesichtspunkte die von H e ß angeführte Tatsache ,daß das Gehirnvenenblut ärmer an Kohlensäure ist, als das Blut anderer Organe, also die Zentren äußerst empfindlich gegen Erhöhung der H-Ionen-Konzentration sind.

Kompression der Karotis führt zu momentaner Reaktion, nicht so aber die Herstellung einer Asphyxie im peripheren Gefäßgebiet, solange die Säure vom allgemeinen Kreislauf isoliert ist. Ich führe einen Versuch an:

Das System der Gefäßweitebestimmung war diesmal analog den Messungen an der Iliaca an der Vorderbeinarterie angelegt, um jegliche lokale Reaktion auszuschalten. Nun wurde die Iliaca oder die Bauchaorta längere Zeit komprimiert. Die Blutdruckkurve und die Gefäßweite an der brachialis blieben völlig ungestört. Erst kurze Zeit nach der Öffnung der Kompression kommen die Gefäße des Vorderbeins zur Verengerung, der Blutdruck blieb unverändert. Wären irgendwelche Reflexbahnen aus dem asphyktischen Gebiet zum Vasomotorenzentrum in Tätigkeit gewesen, so hätte die Gefäßverengerung schon während der wachsenden Asphyxie im Gewebe reflektorisch eintreten müssen. Charakteristisch ist auch, daß nicht schon im Moment der Kompressionsöffnung die Fernwirkung zum Vorschein kommt, sondern kurze Zeit verstreicht, eben solange, als das asphyktische Blut braucht, um ins Gehirn zu gelangen und dort seine Wirkung geltend zu machen. Eine Erweiterung der Versuchsanordnung stützt diese Behauptung. Kurz vor der Öffnung der Aaortenkompression wurde die Vena cava inferior zugeklemmt und dann erst die Aorta geöffnet. Die Gefäßweite in der brachialis blieb völlig gleich und wiederum erst einige Zeit nach Öffnung der cava verengt sich das Armgefäß-System.

Ganz der gleiche Erfolg, wie durch Herstellung einer Asphyxie, war durch Faradisierung des durchschnittenen peripheren Ischiadicus zu erzielen. Mit dem Aufhören der Reizung setzte jedesmal, zeitlich etwas verspätet, eine Verengerung des Armkreislaufes ein, während gleichzeitig als Zeichen einer Reizung des Atemzentrums die Ventilation verstärkt wurde. Abklemmung der cava inferior kurz vor Beendigung

der faradischen Reizung ließ nach Öffnung des elektrischen Stromkreises die Blutdruckkurve völlig unberührt, erst nach Öffnung der cava treten die erwarteten Veränderungen ein, ein sicheres Zeichen, daß der Reiz auf dem Blutweg an das Gefäßzentrum herantritt und eine direkte Reizung des Zentralorgans vorliegt.

Daß nicht etwa eine vermehrte Adrenalinausschüttung die Ursache der Gefäßverengerung ist, wurde dadurch ausgeschlossen, daß die Nebennieren in einigen Versuchen völlig unterbunden wurden. Trotzdem blieben die gleichen Resultate.

In unserem Sinne sprechen durchaus auch Versuche von Frey und Hagemann. Hiebei wurden bei einem Versuchstier A die Karotiden freigelegt und derartig mit den Karotiden eines Tieres B verbunden, daß die Hirnzirkulation A völlig unabhängig vom Körperkreislauf A war. Wurde nun Tier A erstickt, so stieg der Blutdruck um ein ganz geringes, um dann in Schwankungen zu sinken. Es blieb also die gewaltige Blutdrucksteigerung, die sonst das Bild der Erstickung begleitet, aus, da das Gehirn ja genügend arteriell versorgt war. Der geringe beobachtete Anstieg ist zu vieldeutig, als daß man ihn nach seiner Genese genau bestimmen könnte, vielleicht ist er auf eine Reizung des Rückenmarks zu beziehen, das ja im asphyktischen Gebiete liegt.

Eine weitere Stütze für die Annahme des Angriffspunktes im Zentralorgan bietet die Tatsache, daß nicht das Gefäßzentrum allein, sondern auch die übrigen Zentren gereizt werden. Gleichzeitig mit der Gefäßverengerung setzte stets eine Verstärkung der Atmung ein, bei längerer Asphyxie im Gehirn kommen die Zeichen einer Vaguserregung.

Auf Grund der bisherigen Ergebnisse lassen sich viele fremde Versuche anders erklären und erscheinen damit in einem neuen Licht.

Zugunsten seiner Annahme einer nervösen peripheren Gefäßregulation führt Fleisch Versuche an, bei denen er bei Säuredurchströmung der einen Extremität eine verspätete Reaktion im Gefäß-System der anderen im Sinne einer Verengerung sah. Es könnte jedoch sein, daß auf dem Blutwege Säure ins Froschgehirn kam und dort die verengernde Reaktion hervorrief; Kollateralen zum oberen Froschkörper stehen, obwohl die Venae iliacae und die Vena abdominalis unterbunden war, doch wahrscheinlich über die cutanea magna zur Verfügung. Die Verengerung blieb nach Fleisch's Ansicht deshalb so oft aus, weil bei der Präparation die feinen sympathischen Fasern zu leicht zerrissen werden. Das würde auch für unseren Fall

passen. Für unsere Ansicht spricht ferner die verspätete Reaktion, ein nervöser Mechanismus würde rascher arbeiten.

Hierher gehören auch Versuche von Zuntz. Er sah nach Abklemmung der vena cava inf. ein rasches Sinken des Blutdruckes, das bald wieder in einen Anstieg übergeht. Nach Freigabe der vena cava trat das Umgekehrte ein: der Blutdruck stieg, um rasch auf die frühere Höhe zu fallen. Zuntz bezog diese Erscheinungen auf Reflexe, die von dem unter Dyspnoe stehenden Gewebe auf das Zentralorgan übergingen. Wir sahen bei Abklemmung der cava die gleichen Erscheinungen. Doch wäre folgende Erklärung möglich: Durch die Absperrung einer großen Blutmenge vom Kreislauf genügt die Zirkulation nicht ihren Aufgaben. Im Gehirn entsteht Asphyxie, die Folge ist Reizung des Gefäßzentrums und Verengerung der Gefäße. Die Empfindlichkeit des Gefäßzentrums ist aus Versuchsgruppe II bekannt. Bei der Öffnung der cava kommt sowohl eine größere Blutmenge in den Kreislauf, als auch vor allem säureüberladenes Blut. Daher die Steigerung des Blutdruckes, der nach Ausgleich des Säurespiegels auf die Norm zurückgeht. Ähnlich dürfte das Verhalten des Kreislaufs bei Aderlässen sein, falls diese eben nicht so hochgradig sind, daß eine Flüssigkeitsverarmung eintritt: Asphyxie im Gehirn, Gefäßverengerung. Der Blutdruck bleibt deshalb in der Höhe, was mit zahlreichen Beobachtungen übereinstimmt.

Zu erwähnen sind ferner Versuche von Frey und Hagemann. Am Kaninchen wurden die Oberschenkelgefäße und -Nerven freipräpariert, durch starke Ligaturen dann die Muskulatur vom übrigen Körper abgeschnürt, die Gefäße wurden durchtrennt und in die peripheren Stümpfe Kanülen eingebunden, Blutdruckschreibung wurde an der Karotis eingerichtet. Bei Injektion von venösem Blut, ebenso von schwacher Kohlensäurelösung erfolgte nichts. Blutdrucksteigerungen traten erst bei kohlensäuregesättigter Normallösung, bei Milchsäure, Phosphorsäure in mäßiger Konzentration ein. Es ist unbestreitbar, daß hier die Blutdrucksteigerung Folge eines peripheren Reflexes ist. Doch zeigen die Versuche, daß die Empfindlichkeit der Peripherie nicht besonders groß ist. Venöses Blut hatte keinen Erfolg, Kohlensäure nur in hoher Konzentration. In unseren Versuchen dagegen die hochgradige Empfindlichkeit. Es läßt sich diese Erscheinung wohl nur so erklären, daß durch die verschiedenen Reagentien Reize an den Nervenendigungen gesetzt wurden, die die beobachteten Blutdrucksteigerungen hervorriefen, ebenso wie Schmerzreize zu einer Blut-

drucksteigerung führen können. Ob diese Reize noch im Bereich des Physiologischen liegen, ist in Frage gestellt.

Versuchsgruppe III führt uns ein in das Geschehen, wenn im Gesamtkreislauf eine Erhöhung der Säurekonzentration einsetzt. Hier treten die Erscheinungen aus I und II zu einem Gesamtbild zusammen. Im arbeitenden Organ vergrößert sich das Stromvolumen entsprechend der Gefäßerweiterung, die vermehrte Säure wird ausgespült und gelangt ins Gehirn, wo sie, wie Gruppe IV zeigt, eine Verengerung im Gesamtgefäßsystem herbeiführt. Im Arbeitsgebiet muß sich der Konstriktionsreiz mit der lokalen Tendenz zur Gefäßerweiterung in ein Gleichgewicht setzen, wie deutlich aus der Kurve hervorgeht. Die Verengerung im Gesamtkreislauf muß natürlich immer den Verhältnissen entsprechend abgestuft sein, maßgebend dafür ist die Stärke des Reizes, der das Gefäßzentrum trifft. Bei Karotis-Abklemmung sahen wir eine sofortige und maximale Reaktion. Geringe Wirkung tritt auf bei Abklemmung und Öffnung eines peripheren Gebietes, hier verengern sich die übrigen Gefäße ganz geringfügig, das gegenseitige Spiel Verengerung:Erweiterung ist so abgepaßt, daß eine Blutdrucksteigerung ausbleibt. Die geringe Wirkung ist vollends erklärlich, wenn man bedenkt, daß einmal das Blut aus dem peripheren Gebiet reichlich mit anderem Blut vermischt wird, dann, daß es zuerst noch die Lungen passiert, wo ein großer Teil der mitgebrachten Kohlensäure abgegeben wird. Ein geringer Säurerest wird dann überhaupt noch ins Gehirn gelangen. So wird gewöhnliche leichte Arbeit nur einen geringen Reiz für das Gefäßzentrum bedeuten, es brauchen hier keine großen Umstellungen im Kreislauf zu erfolgen, der Blutdruck bleibt gleich. Ein gutes, leicht erkennbares Maß für die Stärke des Gehirnreizes haben wir auch beim Menschen, denn gleichzeitig mit dem Gefäß- wird das Atemzentrum erregt und wird eine Verstärkung der Atmung herbeiführen. Bei Karotisabklemmung dagegen, auch bei der Kompression der Trachea, wo eine Kohlensäureabgabe in der Lunge unmöglich wird, sobald sich einmal die Kohlensäurespannung in den Alveolen und im Blut ausgeglichen hat, trifft die volle Säuremenge die Zentren und löst eine prompte und starke Reaktion aus.

Eine rein periphere Reaktion tritt dann ein, wenn das Gefäßzentrum schon geschädigt oder wenn die Verbindung zu den Gefäßen unterbrochen ist, z. B. durch Gynergen. Dann tritt auf Säure eine Erweiterung im Gesamtkreislauf ein. Daß diese lebensbedrohend sein kann, ist natürlich. Hierzu paßt

vortrefflich eine Beobachtung, daß an den Leichen solcher, die unter der Erscheinung von Asphyxie gestorben sind, die Gefäße stark erweitert angetroffen werden. Die Gefäße erhalten eben ihre Reaktionsfähigkeit länger als das empfindliche Zentralorgan.

Qualitativ war die Reaktion auf zentralen Impuls in allen untersuchten Gefäßgebieten gleich, es frägt sich jedoch, ob quantitative Unterschiede zwischen einzelnen Gefäßgebieten bestehen, ob sich z. B., wie Heß dies fordert, für Hirn- und Koronargefäße besondere Sicherungen finden. Hensen hält, wie oben schon erwähnt, die Blutdrucksteigerung bei Dyspnoe für eine Selbsthilfe des Körpers, um die Versorgung der lebenswichtigen Organe sicherzustellen. Hürthle gab an, daß Schmerzreize, die sonst blutdrucksteigernd wirken, ohne Wirkung auf die intrakraniellen Gefäße bleiben, dort die Vasomotoren scheinbar fehlen. Wiechowsky beobachtete, daß Sympathikusdurchschneidung keine Veränderung in der Weite der Hirngefäße zur Folge hatte. Thacher spricht direkt von Vasomotorenschwäche der Gehirngefäße auf Grund von kardialen Stauungsversuchen; bei kardialer Stauung hatte sich das Gehirnvolumen stark vermehrt, während die übrigen Organe, ausgenommen noch die Leber, in ihrem Volumen gleichgeblieben oder sich verringert hatten. Die Sicherungen für die lebenswichtigen Organe könnten also darin bestehen, daß die Vasokonstriktoren schwach oder überhaupt nicht ausgebildet sind, oder daß die glatte Muskulatur schwach angelegt, passiv leicht zu dehnen ist.

Mit unseren Ergebnissen wird auch Licht in die alte Streitfrage gebracht, ob zwischen Haut- und Skelettmuskelgefäßen auf der einen Seite, den Darmgefäßen andererseits eine Gegensätzlichkeit bestehe. Ich erinnere an die „loi de balance" von Dastre-Morat. Es erweitern sich eben die Gefäße der tätigen Organe, während alle übrigen Gefäße zur Konstriktion kommen. Es wird sehr oft der Fall sein, daß die Darmgefäße den übrigen Gefäßen gegenüberstehen. Bei körperlicher Arbeit wird nur das Gefäß-System der tätigen Muskeln erweitert, während die Gefäße der übrigen Muskulatur und der Mesenterialgefäße zur Verengerung kommen. Umgekehrt ist es in der Verdauungsperiode, wo der Mensch sich auch gern der körperlichen Ruhe hingibt. Eine gleichsinnige Reaktion werden wir finden, wenn ein Reiz die Gefäße gleichsinnig trifft, z. B. bei Kompression der Trachea, wo alle Gefäße dann zur Verengerung kommen.

Bisher war immer nur von den Gefäßen die Rede, nie vom Herzen. Wie verhält sich das Herz beim vermehrten Auftreten von Säure im Blut? Wir haben am Herzen selbst keine Versuche gemacht, doch erlaubt die angewandte Methode in gewissen Grenzen Schlüsse auf die Herztätigkeit zu ziehen. Aus der Kurve sind eine Reihe von Faktoren bekannt, die Pulsfrequenz, der Blutdruck, die Gefäßweite. Bei gleichsinnigem Reiz auf das ganze Gefäßsystem dürfen wir von einem beobachteten Gefäß auf das Verhalten der übrigen schließen. Wenn z. B. im ganzen Kreislauf die Gefäße bei gleichbleibender Pulsfrequenz sich verengern, so muß das Minutenvolumen sich verringert haben, jedoch nur, wenn der Blutdruck gleichgeblieben ist. Ist der Blutdruck um ein Geringes gestiegen, so kann das Minutenvolumen dasselbe sein, die Blutdrucksteigerung läßt sich zwanglos und genügend durch die Gefäßverengerung erklären. Ich will damit auf Arbeiten von Winterstein, Bootby, Heß, Liljestrand eingehen.

Die Winterstein'sche Reaktionstheorie ist die Grundlage der neuen Atmungsphysiologie geworden. Die Größe der Lungenventilation hängt ihr zufolge ab von der im Atemzentrum herrschenden Reaktion, bei Steigerung der H-Ionenzahl wird die Ventilation der Lunge verstärkt um durch bessere Durchlüftung und durch vermehrte Abgabe von Kohlensäure aus dem Blut die Minderung der Alkalinität auszugleichen; umgekehrt ist es bei Senkung der H-Ionenzahl oder Steigerung der Alkalinität. Die Erhöhung der H-Ionenzahl kann zustande kommen entweder durch Heranbringung von Säure aus dem Blut — hämatogene Dyspnoe — in diesem Sinne sind auch Versuche Frédéricqs zu werten mit gekreuztem Kreislauf: der Hund A liefert Blut in die Karotis des Hundes B; bei einem Asphyxieversuch mit Kompression der Trachea bei A traten verstärkte Atembewegungen bei B ein, ferner der Befund Mossos, der bei Einspritzung von Blut, entnommen den Venen eines tetanisierten Hundes, bei einem anderen Hund Dyspnoe hervorrief — oder es entsteht Säureanhäufung durch Verhinderung der Kohlensäureabgabe in der Lunge — pulmonale Dyspnoe — und drittens, durch Ansammlung von sauren Produkten im Atemzentrum selbst durch Behinderung der Zirkulation — Zentrogene Dyspnoe.

Bootby wies in analoger Weise der H-Ionenkonzentration regulatorischen Einfluß auf das Gefäßzentrum zu. Er fand bei Arbeitsversuchen die Tatsache, daß mit steigendem Sauerstoffverbrauch sowohl die totale Lungenventilation als auch das Minutenvolumen nach einer Geraden wuchs. Diese Beobach-

tungen stehen nicht im Widerspruch zu unseren Untersuchungen. Bei anstrengender Arbeit erweitern sich die entsprechenden Muskelgefäße, andere Gefäße verengern sich, die Pulsfrequenz, der Blutdruck steigt: es kommt zu einem erhöhten Minutenvolumen. Die Verengerung der nicht beteiligten Gefäßgebiete muß nicht sehr hochgradig sein, da das Blut zuerst die Lunge passiert und bei der gesteigerten Ventilation eine große Menge von Säure in Gestalt von Kohlensäure abgibt.

Heß glaubte auf Grund der Versuche von Liljestrand die Theorie Bootbys ablehnen zu müssen. Liljestrand sah nämlich, daß bei Anreicherung der Atemluft mit Kohlensäure und damit Erhöhung der Säurekonzentration im Blut, keineswegs eine Erhöhung des Minutenvolumens eintrat, trotzdem die Atemtätigkeit bis auf das 6fache zunahm.

Auf Grund unserer Versuche glaube ich dieses Verhalten erklären zu können. Die Versuche Bootbys können mit unseren Versuchen mit lokaler Asphyxie verglichen werden: Es kommt zu lokaler Gefäßerweiterung, hier infolge Muskelarbeit, bei erhöhter Pulsfrequenz zu einem erhöhten Minutenvolumen, das dem Maße der Arbeit Schritt hält.

Die Versuche Liljestrands dagegen können mit unseren Versuchen mit Abklemmung der Trachea in eine Linie gesetzt werden. Das Gemeinsame ist, daß die Alveolarluft eine starke Anreicherung an Kohlensäure erfährt, somit die Abgabe von Kohlensäure aus dem Blute gehindert ist. Es trifft nun die volle Säurewirkung die Zentren. Der Reiz des Atemzentrums führt zu maximaler Atmungssteigerung, das Minutenvolumen ist jedoch gleich geblieben. Die am Gefäßzentrum angreifende Säure hatte eben eine Gefäßverengerung bewirkt und zwar gleichsinnig im ganzen Kreislauf. Bei dem relativ starken Reiz auf das Gefäßzentrum kommt eine lokale Säurewirkung auf die Gefäße nicht zur Geltung, möglich wäre sie erst dann, wenn das Gefäßzentrum schon geschädigt ist. Unter diesen Bedingungen ist eine Erhöhung des Minutenvolumens unmöglich.

Die Annahme Bootbys, daß mit steigendem respiratorischem Stoffwechsel das Minutenvolumen zunehme, ist nur in bestimmten Grenzen richtig. Das Richtige daran ist, daß die H-Ionen-Konzentration einen regulatorischen Einfluß auf Atem- und Gefäßzentrum ausübt. Bei ersterem ist die Sachlage relativ einfach, Reizung des Atemzentrums führt zu verstärkten Atembewegungen, wesentlich schwieriger beim Gefäßsystem. Der Kreislauf hat die Aufgabe, vor allem den Geweben den nötigen Sauerstoff zu bringen, er kennt darin Vorzugsgebiete, die lebenswichtigen Organe. Im Notfalle kommt es nicht auf

die Höhe des Minutenvolumens an, sondern darauf, daß eben jene Organe funktionsfähig bleiben. Nach der Ansicht Hensens dient der erhöhte Blutdruck und die allgemeine Gefäßverengerung dazu, deren Ernährung sicherzustellen. Mit vermindertem Minutenvolumen wird dies besser gelingen, da dann das gesamte, noch sauerstoffreiche Blut vom allgemeinen Kreislauf abgehalten und den wichtigen Organen zugeführt wird. Voraussetzung dazu ist, daß deren Gefäße gegenüber den übrigen relativ weit sind, also die Sicherungen vorhanden sind, deren oben schon Erwähnung getan wurde, Vasomotorenschwäche usw.

Bei Arbeitsversuchen, wo die Lungentätigkeit völlig ungestört ist, hält das Minutenvolumen mit der gesteigerten Ventilation gleichen Schritt, nicht so bei der Unterbindung der normalen Kohlensäureabgabe. Wir dürfen daher nicht das Minutenvolumen als Maß für die Reizung des Gefäßzentrums ansehen, sondern es gilt, sich über alle Faktoren des Kreislaufes ein Bild zu verschaffen.

In unseren Versuchen wird also gezeigt, wie ein Kreislauf rein durch die Wirkung saurer Produkte reguliert werden kann. Diese Regulation genügt wohl für eine Beanspruchung in weiten Grenzen. Für das komplizierte System jedoch sind auch andere Sicherungen bei erhöhten Anforderungen notwendig. Diesem Zwecke dienen wohl die Gefäßeigenreflexe, wie Heß sie genannt hat, ich erinnere an das Vagussystem, an den Nerv. depressor.

Es sei ferner unbestritten, daß sonst noch eine Menge von Einflüssen chemischer oder physikalischer Art, psychogene und Reflexvorgänge Umstellungen im Gefäß-System herbeiführen können.

Unsere Versuche können ferner zeigen, daß saure Produkte nicht nur die Tätigkeit des Atemzentrums, sondern auch das Gefäßzentrum regulieren, daß also die Vorgänge im Gesamtstoffwechsel: Atmung und Kreislauf, an sich untrennbar verbunden, und ineinander arbeitend, einheitlich beherrscht werden.

Zusammenfassung.

1. Mit Hilfe einer neuen Methode der Gefäßweitebestimmung, angegeben von Ganter, wird der Einfluß im Körper durch Absperrung eines Gefäßsystems oder durch Muskelarbeit sich anhäufender saurer Produkte auf den Kreislauf untersucht. Direkt auf die Gefäße einwirkende Säuerung ruft eine

Erweiterung hervor. Der Angriffspunkt liegt peripher und zwar in der glatten Muskulatur; denn Versuche, in denen das autonome Nervensystem mittels Gynergen und Atropin völlig ausgeschaltet war, jede nervöse Beeinflussung also wegfällt, verliefen in der gleichen Weise. Damit ein Kapillargebiet besser durchströmt werde, müssen sich auch die zuführenden Arterien erweitern. Diese werden wahrscheinlich über dem Wege der vasa vasorum von der Säurung beeinflußt und zur Erweiterung gebracht.

2. Das Gefäßzentrum reagiert auf Säurereiz durch Impulse zur Verengerung aller Gefäße. Betont wird die ausgesprochene Empfindlichkeit des Gefäßzentrums. Gleichzeitig mit der Erregung des Gefäßzentrums tritt Erregung des Atem- und des Vaguszentrums auf. Bei Ausspülung mit arteriellem Blut erholt sich das Gefäßzentrum sehr rasch. Die gleichen Resultate ergaben Versuche mit Unterbindung der Nebennieren, eine vermehrte Adrenalinausschüttung ist also nicht die Ursache der Gefäßverengerung.

3. Bei Erhöhung des Säurespiegels im Gesamtkreislauf durch Kompression der Trachea tritt eine Reizung der Zentrale und der Peripherie ein. Das Überwiegen des Gefäßzentrums führt zu einer Gefäßverengerung, die nach Schädigung des Gefäßzentrums, oder nachdem die Erregung im Gefäßzentrum abgeklungen, damit der zentrale Impuls ausgeschaltet ist, in eine Erweiterung und zwar peripheren Ursprungs umschlägt; letztere tritt nämlich auch nach Atropin und Gynergen hervor.

4. Die Frage, ob Haut- und Muskelgefäße im Gegensatz zu den Darmgefäßen stehen, wird dahin entschieden, daß die Gefäße der arbeitenden Organe sich erweitern, die der nicht arbeitenden zur Verengerung kommen. Bei körperlich anstrengender Arbeit z. B. erfolgt Erweiterung der Muskelgefäße, Verengerung der Darmgefäße. Für die lebenswichtigen Organe, wie Gehirn und Herz, sind besondere Sicherungen anzunehmen, entweder eine Vasomotorenschwäche oder eine schwache Anlage der Gefäßmuskulatur.

5. Die angewandte Methode läßt in bestimmten Fällen Schlüsse auf die Herztätigkeit zu.

Es wird gezeigt, daß Versuche Bootbys, in denen ein dem Sauerstoffverbrauch parallel gehendes Steigen des Minutenvolumens bei körperlicher Arbeit festgestellt wurde, theoretisch mit unseren Versuchen in Übereinstimmung gebracht werden können.

Ferner scheinen Versuche Liljestrands, in denen die Atemluft mit Kohlensäure angereichert wurde, unseren Versuchen

mit Tracheakompression zu entsprechen. Das hiebei trotz der vermehrten Säuerung unveränderte Minutenvolumen erklärt sich aus der eingetretenen Verengerung des Gesamtkreislaufes.

6. Das Minutenvolumen ist nicht ein Maß für die Reizung des Gefäßzentrums. Um das Geschehen im Kreislauf zu beurteilen, sind alle Faktoren, wie Minutenvolumen, Blutdruck, Pulsfrequenz und Gefäßweite zu berücksichtigen.

Das oberste Gesetz des Kreislaufes ist die Sicherung der lebenswichtigen Organe. Im Notfalle geschieht dies besser, wenn der große Kreislauf eingeengt ist und das gesamte noch sauerstoffreiche Blut den wichtigen Organen zugeführt wird.

7. Gefäß- und Atemzentrum werden gleichzeitig in ihrer Tätigkeit reguliert durch die in den Geweben gebildeten sauren Stoffwechselprodukte.

Am Schlusse meiner Arbeit ist es mir eine angenehme Pflicht, Herrn Professor G a n t e r, unter dessen Anregung und Leitung die Arbeit ausgeführt wurde, meinen ergebensten Dank auszusprechen.

Ebenso danke ich ergebenst Herrn Professor Grafe für die Übernahme des Referats.

Literatur.

Adler, Arch. f. exp. Pathol. u. Pharm. Bd. 91, S. 81, 1921.
Amsler, Pflügers Archiv für die gesamt. Physiol. 1921, Bd. 189, Heft 1—3.
Atzler-Lehmann, Pflügers Arch. 193, S. 468, Heft 5/6.
Barcroft, Proc. physiol. soc. Journ. of physiolog. vol. 35, p. 30. 1907, vol. 36 p. 111 1907—1908.
Bayliss, Ergebnisse der Physiologie 5. Jahrg. S. 319/ 190.
Bier, Deutsche Med. Wochenschr. 1899.
Bootby, Americ. Journ. of physiolog. Vol. 37 p. 383, 1915.
Dale und Spiro, Arch. f. experiment. Pathologie und Pharm. 1922 Bd 95.
Embden und Mitarbeiter, Biochemische Zeitschr. 45, 1912. Zeitschr. f. Physiolog. Chemie Bd. 93, 1914, Bd. 98, 1917.
Fleisch, Pflügers Archiv Bd. 171, S. 3. 1918. Bd. 190, S. 270, 1921. Zeitschr. f. allgem. Physiologie Bd. 19, S. 269, 1921.
Fletscher, Journ. of physiol. 23, 1898.
Full, Zeitschr. f. Biolog. Bd. 61, S. 287, 1913.
Frey u. Hagemann, Zeitschr. f. d. ges. experim. Mediz. Bd. 25, S. 271, 1921.
Frédéricq, Archiv de Biol. Tom 17, p. 563, 1901.
Ganter, Zentralbl. f. inn. Medizin 1926 Nr. 4, S. 74. Arch. f experiment. Pathol. u. Pharmakol. 1925, Bd. 110, S. 217. 1926, Bd. 113, S. 66.
Arch. f. exper. Pathol. u. Pharmakol. 1926, Bd. 113, S. 129.
Gaskell, Journ. of physiol. vol. 3 p. 48, 1880—82.
Hensen, Deutsch. Archiv f. kl. Medizin Bd. 67, S. 436, 1900.
Herbst, Pflügers Archiv 197, 1922, S. 568.
Heß, Ergebnisse der inn. Medizin und Kinderheilkunde, Bd. 23 S. 1, 1923.
Hürthle, Pflügers Archiv, 1889, Bd. 44, S. 561.
Heymann, Arch. f. experiment. Pathol. u. Pharmakol. Bd. 90, S. 27/1921.
Ishikawa, Zeitschr. f. allgem. Physiologie, Bd. 16, S. 223, 1914.
Johannson, Skand. Arch. für Physiol., Bd. 5, S. 20, 1893.
Kolm u. Pick, Pflügers Archiv, 1920, Bd. 185, Heft 1—3.
Liljestrand, Skand. Arch. Bd. 37, S. 180, 1909.
Meyerhof, Pflügers Arcihv, Bd. 182, 185, 188.
Moritz, Deutsches Archiv für klin. Medizin, Bd. 77, S. 339, 1903.
Mosso, Die Ermüdung, deutsche Ausgabe, S. 119/1892.
Pearce, Zeitschr. f. Biol. 1913, Bd. 62, S. 242.
Pick, siehe Kolm.
Rothlin, Klin. Wochenschr., Bd. 4, Nr. 30.
Sahli, 19. Kongr. f. inn. Medizin, S. 49.
Schmitt, Walther, Deutsche Medizin. Wochenschr. 1925, Nr. 5.
Schwarz u. Lemberger, Pflügers Archiv, Bd. 141, S. 149, 1911.
Spiro, s. Dale.
Thacher, Deutsch. Arch. f. klin. Medizin 97, S. 104, 1909.
Tomita, Pflügers Archiv Bd. 116, S. 299, 1907.
Tschrewsky, Pflügers Archiv 1903, Bd. 97, S. 303.
Weber, Archiv für Physiologie, 1907.
Wiechowsky, Archiv f. experim. Pathol. und Pharmak. 1902. Bd. 48, S. 376.
Winterstein, Zentralbl. f. Physiol. Bd. 24, S. 811, 1910. Biochem. Zeitschr. Bd. 70, S. 45, 1915. Pflügers Arch. Bd. 138, S. 167, 1911. Bd. 187, S. 293, 1921.
Zuntz, Pflügers Archiv, Bd. 18, S. 406.